

QL

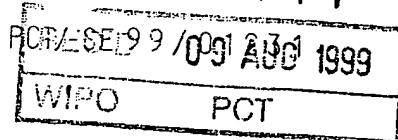
PRV

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET
Patentavdelningen

9

4

09/74376231



3102

Intyg
Certificate



Härmed intygas att bifogade kopior överensstämmer med de handlingar som ursprungligen ingivits till Patent- och registreringsverket i nedannämnda ansökan.

This is to certify that the annexed is a true copy of the documents as originally filed with the Patent- and Registration Office in connection with the following patent application.

(71) Sökande CS Development AB, Malmö SE
Applicant (s) Nobel Biocare AB, Göteborg SE

(21) Patentansökningsnummer 9802529-9
Patent application number

(86) Ingivningsdatum 1998-07-13
Date of filing

Stockholm, 1999-07-27

För Patent- och registreringsverket
For the Patent- and Registration Office

Evy Morin
Evy Morin

Avgift
Fee

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Medel för benrekonstruktion

Uppfinningen avser ett medel för benrekonstruktion i kroppen hos människa eller djur i anslutning till en befintlig struktur, ett benimplantat eller annan
5 protetisk konstruktion samt en metod för rekonstruktion av ben. Benrekonstruktionsmedlet utgöres av en lätt hanterbar och kontrollerbar beredning (komposition) avsedd att appliceras på det ställe
10 där benet behöver ersättas, förstärkas eller byggas upp, speciellt i anslutning till ett benimplantat eller annan protetisk konstruktion där tillräcklig benvolym saknas, eller där benets kvalitet är för dålig för att medge lastbärande funktion, exempelvis permanent förankring av implantat.

15 Med benimplantat menas i det här sammanhanget exempelvis ett skruvformat, benförankrat implantat av titan eller titanlegering, s.k. fixtur, men innefattar även andra typer av implantat avsedda att installeras i benvävnad, inklusive ben från männi-
20 ska, speciellt partikulerat ben, men även i kombination med större kortikala och/eller spongiösa bentransplantat.

Bakgrund

Olika typer av bengrafter har använts mer eller
25 mindre framgångsrikt för att ersätta förlorad benvävnad och förbättra läkning av bendefekter i syfte att rekonstruera funktion med och utan förankrade implantat. Vid autogen transplantation, vanligtvis från patientens egen höftkam, är det bland annat
30 mängden ben och graden av resorption som påverkar behandlingsresultatet. Autolog bengrafting kräver vanligtvis mer än ett operationstillfälle för att uppnå ett tillfredsställande resultat och medför kraftiga postoperativa besvär för patienten. Vid
35 homolog bengrafting används exempelvis deminerali-

- serat benmatrix från en s k benbank. Vävnader och struktur som gått förlorad p g a sjukdom eller skada kan idag till viss del ersättas av protetiska konstruktioner vilka mekaniskt förankras i skelettet. Höftproteser, konstgjorda knäleder och dentala implantat är exempel på hur förlorad vävnad, struktur och funktion kan ersättas med den här typen av konstruktioner.
- 10 Ersättning av förlorade tänder genom placering av dentala implantat i skelettet (käkarna) har hög lyckandefrekvens förutsatt att det finns tillräcklig mängd ben av god kvalitet i nära angränsning till och runt om implantatet. Efter en individuellt
- 15 avpassad läkningstid (3 månader - 2 år) kan i de flesta fall protetiska konstruktioner förankras till de osseointegrerade (beninläkta) implantaten. En del patienter har p g a flerårig avsaknad av tänder fått sämre förutsättningar än andra att er-
- 20 hålla behandling med hjälp av benförankrade implantat. Det är främst områden i överkäken som drabbats kraftigast av bennedbrytning då tänderna förloras p g a anatomiska betingelser, men även områden långt bak i underkäken kan uppvisa undermåliga egenskaper
- 25 för implantatbehandling.

- Generella sjukdomstillstånd som t ex osteoporos och lokala defekter och avsaknad av ben på grund av t ex akuta skador, kongenitala defekter, kroniska infektioner eller lokala biologiska processer såsom
- 30 cystor och tumörer i käkarna påverkar i de flesta fall och kan t o m omöjliggöra behandling med implantat om inte ben tillförs eller ersätts på något sätt för att öka mängden ben lokalt runt
- 35 implantaten och därmed den initiala stabiliteten.

För de patienter som behandlas med implantat och benersättningmaterial är det viktigt att reducera inläkningstiden och garantera en högre lyckandefre-

kvens efter installationen än vad vi har möjlighet att göra idag. I decennier har försök gjorts att ersätta ben med organiska och syntetiska material från olika källor, se review, Smiler et al (1992)¹ inkluderande resorberbara och icke-resorberbara polymerer, bioaktivt glas, kalciumfosfatföreningar, kalciumkarbonater och naturligt förekommande material såsom ko-ben och korall. Att transplantera ben från patienten själv, s k autograft, är som beskrivet ovan ett alternativ, men ett relativt stort ingrepp som kräver specialistkompetens, sjukhusvård, en förlängd inläkningsperiod av transplantatet på minst sex månader samt extra besvär och smärta för patienten. Demineraliserat frystorkat ben från en s k benbank och spongiöst ben med mineral från ko-ben, innebär också en förlängd inläkningsperiod, risk för immunologiska reaktioner och infektiösa tillstånd, men även ett risktagande ur andra aspekter inkluderande lyckandefrekvensen.

Det finns således ett stort behov hos både specialister och icke-specialister att kunna applicera ett lättillgängligt, säkert medel för benrekonstruktion i samband med implantatbehandling hos de patienter som har otillräcklig volym ben och/eller för dålig benkvalitet.

Ett ändamål med denna uppfinning är att åstadkomma ett medel för benrekonstruktion som möjliggör implantatbehandling för patienter i olika situationer inom framför allt områden som annars ej kan behandlas och/eller har sämre prognos.

Kalciumfosfatföreningar är s k biokompatibla material, d v s material som är milt reaktiva med omgivningen, d v s främjar reparation och inläkning av t ex ett implantat, se Jarcho² och Lemons³. Den vanligaste formen av kalciumfosfatförening som används för att stimulera benbildning är hydroxylapa-

tit (HA), $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, men även andra föreningar innehållande kalcium- och fosfatjoner förekommer och som liknar de oorganiska beståndsdelarna i skelett och emalj, se Daculsi et al (1997)⁴. Stökiometriskt HA, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, med Ca:P kvot på 1.67 hittas sällan *in vivo*. Kalcium är till viss del utbytt och ersatt av andra joner, såsom magnesium, natrium, aluminium, strontium, karbonat, fluor och klor, beroende på bl.a. individens ålder, föda, kön etc. HA kan förekomma i en keramisk och i en icke-keramisk form där graden av kristallinitet kan varieras beroende på under vilken temperatur kalciumfosfatföreningen framställs, Ricci et al (1992)⁵.

Kalciumfosfatföreningar såsom hydroxylapatit finns kommersiellt tillgängligt och tillverkas av många olika företag; Implants Ltd., Holliswood, New York, USA, Asahi Optical Co., Ltd., Tokyo, Japan, Interpore Int. och Irvine, California, USA. Materialen tillverkas med olika egenskaper såsom storlek på granulerna/partiklarna, grad av resorberbarhet och kemisk sammansättning.

Partiklarna/granulerna som resorberas gör det långsamt efter applikation i benvävnaden. Det anses att granulerna från början fysiskt upptar plats i defekten och därmed tillåter en påskyndad inläkningsprocess jämfört med en tom defekt. Under tiden det nya benet bildas, mineraliseras och remodelleras, resorberas granulerna långsamt ca 3-8 månader beroende på patientrelaterade faktorer inkluderande defektstorlek och patientålder.

Det finns experimentella studier, Hürzeler et al (1995)⁶ och Wetzel et al (1995)⁷ och kliniska studier, Smiler et al (1992)¹, Ricci et al (1992)⁵, Judy (1986)⁸ Wagner (1989)⁹, och Corsair (1990)¹⁰, som visar på en viss effekt av resorberbara granuler (Osteogen®) utblandade med t ex patientblod,

- koksalt eller främst i kombination med demineraliserat frys-torkat ben. Möjligheten att göra en utfyllnad av sinus maxillaris, (överkäkens bihåla), för att öka möjligheterna till implantatförankring
- 5 på hund, visar att resorberbara HA-granuler fungerar väl och produkten är lämplig att använda för att stimulera benbildning runt dentala implantat, Wetzell et al. (1995)⁷. Dock blandas granulerna med patientblod eller koksalt vilket gör produkten svår
- 10 att hantera. En stor nackdel med denna beredningsform/teknik är att det är tekniskt svårt att föra granulmassan till defekt/kavitetområdet. Efter att granulerna applicerats är det stor risk att blod och andra kroppsvätskor från sårområdet späder ut
- 15 och transporterar iväg materialet från applikationsområdet. En annan nackdel med en okontrollerad blandning av t ex koksalt eller patientens blod är att risken för kontamination av preparatet ökar.
- 20 Alper et al (1989)¹¹ har försökt att lösa hantlingsproblemen. Dock visar denna referens att generellt stimulerar inte en formbar hydroxylapatitberedning baserad på fosfolipider och stearinsyra bildning av nytt ben eller bentillväxt utan istället
- 25 pekar resultaten på en reducering av benbildningen.

Lipider kan indelas i olika klasser. Triglycerider är den mest förekommande klassen av lipider och är

30 en viktig energidepot i celler. Triglycerider antingen byggs upp eller bryts ned i kroppen via diglycerider från eller till monoglycerider och fettsyror. I kroppen förekommer också olika typer av membranlipider, exempelvis fosfatidylkolin, fosfatidyletanolamin, sfingomyelin, kolesterol, mono-

35 och digalaktosyldiacylglycerol.

Fosfolipider kan framställas helt syntetiskt, men också renas från biologiska råvaror såsom växter

eller djur. Exempel på råvaror är äggula, vegetabiliska oljor såsom sojabönsolja, rapsolja osv.

Att föredra är också att beredningen innehåller antioxidantia valda enligt kända principer eller naturligt förekommande. Ett exempel på en fördelaktig antioxidantia i det här fallet kan vara tokoferol. Liposomer består av ett sfäriskt skal av amfifila lipider som innesluter en vattenfas. Dessa lipidvesiklars potential som bärare för läkemedel har studerats och beskrivits i ett flertal artiklar. Huang et al¹² har föreslagit att negativt laddade liposomer kan påverka mineraliseringsprocessen av nybildat ben. Detta koncept testades i en defektmodell på minigris dock utan effekt. Benbildning mellan obelagda och liposombelagda kalciumfosfatföreningar jämfördes och de obelagda kalciumfosfatföreningarna var omgivna av mer ben och mer moget ben än de liposombelagda. I en experimentell studie av Raggio et al (1986)¹³ visar författarna att komplexa sura lipider påverkar hydroxylapatit-mineral-utfällning i en fysiologisk miljö.

På senare tid har en del forskning fokuserat på tillämpningen av att introducera exogena molekyler in i celler med hjälp av lipidkomplex. Dessa nya lipider har en viktig klinisk tillämpning för "drug-delivery" och genterapi. Eftersom lipiderna kan skräddarsys med olika fysiska egenskaper kan tillämpningen varieras, Ashley et al (1996)¹⁴ och Barber et al (1996)¹⁵.

Olika system baserade på kalciumfosfatgranuler och lipid bärare finns beskrivna i litteraturen, se exempelvis EP 0429419 som visar ett system där kalciumfosfat, speciellt hydroxylapatit används som benersättningsmaterial. Härvid används en monoglycerid-baserad bärare vilket kan innebära en nackdel vid implantatbehandling eftersom preliminära studi-

er visar att kapselbildning kan förekomma vilket i sin tur kan påverka implantatinläkning negativt.

Olika system för frisättning av läkemedel som inne-
 5 håller biokeramiska granuler och lipid finns också
 beskrivna i litteraturen sen tidigare, se exempel-
 vis JP 2,631,890. Som exempel på olika bärare för
 droger och molekyler som ska frisättas i benvävnad
 kan nämnas kollagen, lipider, polymerer (t ex
 10 PLA/PGA och hyaluronsyra) och keramer.

Åtskilliga studier visar att mineraldeponering i
 brosk som håller på att förkalkas först hittas i
 phophatidylserine- och alkaliskt phosphatase-inne-
 15 hållande vesiklar och att den endokondrala förkalk-
 ningsprocessen vid tillväxtplattan i epifysen kan
 vara medierad av dessa. Matrixvesiklar och de nega-
 tivt laddade fosfolipider som finns i dem förefal-
 ler vara involverade i den initiala bildningen av
 20 kalciumhydroxylapatitkristaller via interaktionen
 mellan kalcium och fosfatjoner med phosphatidylse-
 rine i bildandet av phospholipid:kalcium:fos-
 fatjon-komplex, Boyan et al (1989)¹⁶.

25 Det är främst de systemiskt blodkalciumreglerande
 hormonerna som på olika sätt styr benceller och
 därmed håller kroppens benmassa i balans. På senare
 tid finns det många studier som indikerar att vis-
 sa biopolymerer av polypeptidtyp producerade av
 30 benceller själva och/eller blodceller från benmärg
 eller vid inflammation efter t ex trauma, har en
 viktig och sannolikt en mer direkt betydelse för
 aktivering av de enskilda cellerna i samband med
 benbildningsprocessen.

35

Benbildning och benresorption är kopplade till var-
 andra. Systemiskt och lokalt producerade faktorer
 reglerar processerna. Många av tillväxtfaktorerna
 kan ha olika effekt på olika celler. T.ex. kan PTH

och vitamin D stimulera benresorption och remodel-
 lering via de benbildande cellerna, se Nijweide et
 al. (1986)¹⁷. De benbildande cellerna kan å andra
 sidan stimuleras av TGF-beta frisatt från matrix
 5 under benresorptionsprocessen, se Pfeilschifter et
 al. (1990)¹⁸.

De tillväxtfaktorer och cytokiner som produceras av
 benceller kan ha en autokrin eller parakrin effekt.
 10 Exempel på dessa är: TGF, IGF-I och IGF-II, Beta2
 Mikroglobulin, PDGF och CSFs. Trombocytdriverade
 faktorer såsom TGF, PDGF och EGF, men även inter-
 leukiner, TNFs och Interferon-gamma är faktorer av
 hematologiskt ursprung som har effekt på de benbil-
 15 dande cellerna. Tillväxtfaktorer som finns lagrade
 i benmatrisen är den allra största reservoaren för
 tillväxtfaktoraktivitet. De faktorer som finns lag-
 rade är som nämnts ovan TGF, IGF-I och IGF-II, Be-
 ta2 Mikroglobulin, PDGF, men även FGF. Bone morpho-
 20 genetic proteins, BMP, och osteogenin tillhör
 TGF-familjen. Vanligtvis brukar BMP kombineras med
 urkalkat benmatrix och kollagen, se Sampath och
 Reddi (1981)¹⁹ och Saito et al. (1994)²⁰. Kuboki et
 al. (1995)²¹ har visat att BMP inducerar bara ben
 25 bättre om HA-bäraren består av partiklar som är po-
 rösa jämfört med icke-porösa.

I en nyligen publicerad experimentell studie av
 Urist et al (1997)²² undersöks olika system för ad-
 30 ministration av tillväxtfaktorn BMP-2 och dess ef-
 fekt på benbildning. Författarna föreslår att lipi-
 der som extraherats från ben kan fungera väl som
 bärare för benstimulerande peptider i benbildnings-
 processen.

35

Andra molekyler eller joner som kan binda starkt
 till kristallytor är exempelvis bisphosfonater som
 kan påverka osteoblaster och därmed upplösning av

kalciumfosfatföreningar i skelettet, se Ebrahimpour et al. (1995)²³.

Enligt uppfinningen utgöres medlet för ben-
5 rekonstruktion av en blandning av resorberbara kal-
ciumfosfatgranuler och/eller en bärare av biopoly-
mer eller lipidtyp där lipiden innehåller en fö-
restrad fettsyra vald från gruppen triglycerider,
diglycerider eller fosfolipider eller kombinationer
10 därav. Uppfinningen avser att övervinna de svårig-
heter som beskrivits ovan och utgöra en beredning
som lätt och på ett upprepbart sätt kan användas i
samband med benimplantat. Mer specifikt menas att
materialet enligt uppfinningen ska motstå utspäd-
15 ning och transporter bort från applikationsområ-
det. En sådan blandning kan ges "rätt" konsistens
beroende på applikationsform, kan exempelvis göras
formbar, och är lätt att hantera, kontrollera och
applicera.

20 Ett önskvärt viktförhållande mellan kalciumfosfat
och fosfolipid är i storleksordningen 70:15 till
60:40. Ett önskvärt viktförhållande mellan fosfoli-
pid och vatten eller andra vattenbaserade vätskor
25 är i storleksordningen 1:2 till 10:1, helst 3:2
till 4:1.

Med hänvisning till den vattenbaserade vätskan som
används för att göra beredningen formbar föredras
30 rent vatten, isoton saltlösning eller en farmaceu-
tisk accepterbar lösning. Vid vissa fall då bered-
ningen färdigställs in situ, kan kroppsvätskor in-
kluderande blod användas.

35 I det följande skall uppfinningen närmare beskrivas
i samband med några olika applikationer av be-
nimplantat där den omgivande benvävnaden behöver
förstärkas och/eller byggas upp, varvid

figur 1 visar ett fall där benet bildar ett alltför glest, lastbärande nätverk,

5 figur 2 visar ett fall där den laterala benvolymen är otillräcklig,

figur 3 visar ett fall med angulära och/eller för smala benkristor,

10

figur 4 visar ett fall där den vertikala benhöjden är otillräcklig, och

15 figur 5 visar en bild på applicerad beredning i kinnben.

Som nämndes inledningsvis utgörs medlet för benrekonstruktion av en blandning av resorberbara kalciumfosfatgranuler och en bärare av biopolymer eller lipid typ. För att kunna appliceras i anslutning till ett benimplantat och hållas kvar på i applikationsområdet är det viktigt att blandningen är formbar och har rätt konsistens. Om partiklarna transporteras bort från applikationsområdet finns
20
25 möjligheten att dom skulle kunna orsaka irritation eller komplikation på andra ställen i kroppen.

Kalciumfosfatgranulerna bör ha en Ca/P kvot som ligger mellan 1 och 2. Granulerna bör ha en medeldiameter på 0.05 - 5 mm och en mikro/makroporositet på 0-80%.
30

I en studie av Neo et al (1992)²⁴ studerades gränzonen mellan bioaktiva keramer och ben med hjälp av svepelektronmikroskopi och transmissionselektronmikroskopi. Kalciumfosfatgranuler med en medeldiameter på 0.1 till 0.3 mm studerades och karaktäriserades med avseende på resorberbarheten. Efter 8 veckor var de icke-resorberbara granulerna förbund-
35

na med ben genom ett tunt Ca-P rikt lager bestående av fina apatit-kristaller, dock annorlunda än de som finns i ben vad avser form, storlek och orientering. De resorberbara granulerna däremot hade direktkontakt med benet. Granulernas yta var råare på grund av degradering och analyser visade att ben växte in i de minsta ytoregelbundenheterna. I en annan studie av Kitsugi et al²⁵ jämfördes fyra olika typer av kalciumfosfatkeramer. Ca/P-kvoten var i det fallet 1, 1.5 och 1.66 och partiklarnas (granulernas) storlek varierade mellan 0.15 och 0.3 mm. Transmissionselektronmikroskopiska observationer visade att Ca/P-kvoten ej påverkade förbindelsen och kontakten mellan partiklarna och det omgivande benet.

Enligt uppfinningen fordras en bärare för de resorberbara kalciumfosfatgranulerna, vilken kan utgöras av en biopolymer eller lipid som innehåller estrar av fettsyror, såsom triglycerid, diglycerid, eller fosfolipider eller kombinationer därav, exempelvis någon av de lipider som beskrivs i WO 95/34287.

Företrädesvis är kalciumfosfatgranulerna fördelade i en lamellär, flytande, kristallin fas som innehåller åtminstone en fosfolipid och bildas antingen i kroppen eller dessförinnan.

Exempel 1

Följande exempel beskriver ett test på hanterbarheten hos en HA-granul/lipidblandning varvid en fosfolipid (Epikuron 200 från Lucas Meyer) blandats med HA-granuler (I detta fall Apaceram från Pentax) och etanol, serie A prov 1-8. Dessa prover har sedan frystorkats till konstant vikt. Proverna har en sammansättning efter frystorkningen som framgår av nedanstående tabell.

I serie B har prover 9-17 blandats enligt nedanstående tabell, varefter formbarheten har bedömts. Proverna gjordes genom att 0.9 vikts-% NaCl i vatten (fysiologisk koksaltlösning) vägdes in och blandades med fosfolipid (PC) varefter hydroxyapatitgranuler tillsattes. Alla prov i denna serie innehåller 70 vikt% HA och mängden granuler har hållits konstant medan förhållandet fosfolipid till vatten varierats. De prover som endast innehåller två komponenter PC och granuler, samt vatten och granuler, hade inte en tillfredsställande hanterbarhet.

15 Serie A, prov 1-8

| PROV NR | PC % | HA % | KONSISTENS |
|---------|------|------|---------------|
| 1 | 10.1 | 89.9 | smulig |
| 2 | 15.1 | 84.9 | smulig |
| 3 | 20.1 | 79.9 | smulig |
| 4 | 25.0 | 75.0 | något formbar |
| 5 | 30.1 | 69.9 | formbar |
| 6 | 35.1 | 64.9 | formbar |
| 7 | 40.0 | 60.0 | formbar |
| 8 | 45.0 | 55.0 | formbar |

Serie B, prov 9-17

20

| PROV NR | PC % | 0.9% NaCl ISG | HA % | KONSISTENS |
|---------|------|---------------|------|-----------------------|
| 9 | 3.2 | 27.0 | 69.9 | smulig |
| 10 | 6.0 | 24.0 | 70.0 | smulig |
| 11 | 9.2 | 20.9 | 69.9 | smulig, något formbar |
| 12 | 12.0 | 18.1 | 69.9 | smulig, något formbar |
| 13 | 15.0 | 15.2 | 69.9 | något formbar |
| 14 | 18.0 | 12.0 | 70.0 | formbar |
| 15 | 21.1 | 9.1 | 69.8 | formbar |
| 16 | 24.1 | 6.1 | 69.8 | formbar |
| 17 | 27.0 | 3.0 | 70.0 | smulig, något formbar |

Viktsförhållandet mellan kalciumfosfatkomponenten och lipiden samt vatteninblandning bestäms av kravet på att beredningen skall vara lätt hanterbar och formbar. Företrädesvis bör viktsförhållandet mellan kalciumfosfat och fosfolipid ligga inom intervallet 70:15 till 60:40. Viktsförhållandet fosfolipid till vatten eller annan vattenbaserad vätska bör ligga inom intervallet 1:2 till 10:1, företrädesvis 3:2 till 4:1.

Exempel 2

Formbara beredningar tillverkades genom att blanda 0.21 gram fosfolipid (1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine, Avanti Polar Lipids, Inc.) med 0.12 gram 0.9% fysiologiskt koksalt. Efter en timme tillsattes 0.71 gram hydroxyapatit granuler (OsteoGen® (HA Resorb)®, Impladent Ltd.). Beredningen blandades till en formbar konsistens och var lätt att packa i en applikator.

Beredningen utvärderades med avseende på hanterbarhet och applicerbarhet i en defektmodell där cirkulära defekter med diam. 4 mm skapats i underbenet (tibia) på vuxna New Zealand White-kaniner. Utvärderingen visar att beredningen var hanterbar och lätt att applicera i defektområdet med en modifierad spruta. Beredningen hölls ihop och påverkades ej av det relativt kraftiga blodflödet från sårområdet. I figur 5 visas en bild av den applicerade beredningen insatt i kaninbenet. Utvärdering görs nu med avseende på mängd nybildat ben (histomorfometriskt) i defektområdet och resultatet kommer att jämföras parvist med en obehandlad defekt skapad på identiskt sätt.

Istället för en lipid av det slag som beskrivits ovan kan bäraren utgöras av en biopolymer,

enproteoglykan, en glykosaminoglykan, exempelvis hyaluronsyra. Hyaluronsyra är en anjonisk polysackarid sammansatt av repeterade disackaridenheter av beta-1-4-glukoronat-beta-1-3-N-acetyl-glukosamin
 5 och är en del av den extracellulära matrisen. Hyaluronsyra fungerar som smörjmedel i leder, finns i stora kvantiteter i bindväv samt är rikligt förekommande i ögat. I en studie där det undersökts om fagocyterbara partiklar av hydroxyapatit har en
 10 skadlig effekt på benbildningen, har natriumhyaluron använts som bärarlösning för hydroxyapatit, se Wang J-S, et al. (1994)²⁶.

Följande formulering av hyaluronsyra och hydroxyapatit kan användas som benersättningsmedel enligt
 15 uppfinningen. En frystorkad blandning av natriumhyaluron (Healon®) och hydroxyapatit (65:35%w/w) sväller i närvaro av vatten och är därmed lätt att forma och hantera. Den frystorkade blandningen av
 20 natriumhyaluron och hydroxyapatit packas lätt i en applikator och/eller modifierad spruta vilken rehydreras med vatten, vattenlösning eller kroppsvätska i nära anslutning till appliceringen för att bilda en formbar hydroxyapatit-formulering för
 25 benrekonstruktion.

Benrekonstruktionsmedlet enligt uppfinningen eller granulerna i sig kan med fördel kombineras med någon i och för sig känd cellstimulerande substans,
 30 t.ex. tillväxtfaktorer såsom BMP och tillhörande TGF-beta-familjen. Benstimulerande substanser och molekyler överför signaler och påverkar celler och cellulära aktiviteter i ben. Proteiner och polypeptider är exempel på substanser som visat sig på
 35 olika sätt kunna ha en benstimulerande effekt, främst lokal. Förutom att beredningen kan blandas med benimplantat från patienten själv kan kalciumfosfatgranuler tillföras innehållande benstimulerande substanser eller delar därav.

Beroende på de beninducerande eller vävnadsfrämjande faktorernas egenskaper så existerar vissa av dem i en aktiv respektive inaktiv form och behöver kombineras med olika typer av bärare för att inducera ben och brosk *in vivo*. Förklaringen till detta var först att tillväxtfaktorn diffunderade iväg för snabbt och inte hölls på plats tillräckligt länge för att uppnå effekt. Senare studier har visat att bäraren fungerar även som stöd och underlag för celler att fästa till och differentiera på eftersom benbildningen endast kan ske på en yta eller substrat, se Kuboki et al. (1995)²¹. Vanliga exempel på bärare för BMP är urkalkat benmatrix och kollagen, se Sampath och Reddi (1981)¹⁹ och Saito et al. (1994)²⁰. Kuboki et al. (1995)²¹ har visat att BMP inducerar bara ben om HA-bäraren består av partiklar som är porösa. Tsuruga et al. (1997)²⁷ har teorier om att celldifferentiering och benbildning är starkt beroende av bäraren i egenskap av substratyta och mikromiljö. Enligt uppfinningen föreslås således att den formbara kalciumfosfatgranul-lipidblandningen får utgöra bärare för t.ex. tillväxtfaktorer.

I det följande visas i samband med figurerna 1-4, några exempel på situationer där uppfinningen kan tillämpas:

30 Figur 1.

A. Efter uppborrning (och förgängning) av benet B. appliceras beredningen i det skapade hålet med hjälp av en spruta eller ett insereringsinstrument. 35 Beredningen trycks ut mot kavitetetsväggarna och på grund av att benarkitekturen utgörs av inget eller ett glest nätverk möjliggörs penetration av beredningen perifert ut i vävnaden. C. Ett skruvformat

benimplantat (fixtur) installeras enligt en standardprocedur och efter inläkning har benet runt fixturen remodellerats och antagit ett mer lamellärt strukturellt utseende och har därmed också
5 möjlighet att uppta belastning på ett mer fördelaktigt sätt.

Figur 2

- 10 A. Efter uppborrning (och förgängning) B. appliceras beredningen i det skapade hålet med hjälp av t ex en spruta eller liknande insereringsinstrument. Beredningen appliceras i defekten och på grund av beredningens konsistens stannar granulerna kvar i applikationsområdet och möjliggör därmed nybildning
15 av ben i defektområdet. C. Fixturen kan installeras enligt en standardprocedur direkt genom bikortikal förankring, D. men även efter en kortare eller längre inläkningsperiod då benet i området omvandlats och antagit ett mer lamellärt strukturellt och
20 kortikalt utseende.

Figur 3

- 25 A. Efter uppborrning (och förgängning) B1. appliceras beredningen före fixturen installeras eller B2 efter att fixturen installerats i fall med otillräcklig vertikal och horisontell benvolym t ex angulära defekter och/eller för smala benkristor. Dessa två situationer är exempel på situationer då en del av fixturen initialt ej har tillfredsställande kontakt med omgivande benvävnad. C. Efter inläkning har läkningsförloppet återskapat den norma-
30 la benarkitekturen i området.
35

Figur 4

Efter tandlöshet i överkäken har i många fall sinushålan expanderat samtidigt som benkristan resorberats. Detta medför att den vertikala höjden som krävs för förankring av fixturer är otillräcklig.

Alt. I A. Efter uppborrning (och förgängning) B. appliceras beredningen med en modifierad spruta eller annat instrument under sinusslemhinnan. C. Fixturen installeras och efter obelastad inläkning medför beredningen att nytt ben bildas i anslutning till och i kontakt med fixturen.

Alt. II Vid en så kallad "sinus-lift" kan beredningen även appliceras lateralt ifrån, d v s kommunikation med sinushålan sker genom en lateralt skapad defekt varefter sinusslemhinnan lyftes och delar av botten av sinushålan kan fyllas med beredningen.

Figur 5

Bilden visar en beredning enligt exempel 2 ovan applicerad i ett kaninben, så som redan beskrivits ovan.

30

35

PATENTKRAV

1. Medel för benrekonstruktion i kroppen hos männi-
ska eller djur i anslutning till en befintlig
5 struktur, ett benimplantat eller annan protetisk
konstruktion varvid medlet är avsett att appliceras
på det ställe i anslutning till exempelvis ett be-
nimplantat eller annan protetisk konstruktion där
tillräcklig benvolym saknas, eller där benets kva-
10 litet är för dålig eller för att medge en lastbä-
rande funktion k ä n n e t e c k n a t a v att
medlet utgöres av en lätt hanterbar, kontrollerbar
och nedbrytbar bärarberedning av kalciumfosfatgra-
nuler och en biologisk organisk komponent av biopo-
15 lymer och/eller lipid typ.

2. Medel enligt patentkrav 1 k ä n n e t e c k -
n a t a v att beredningen har en formbar konsis-
tens.

20

3. Medel enligt patentkrav 2 k ä n n e t e c k -
n a t a v att beredningen gjorts formbar genom
inblandning av vatten eller annan vattenbaserad
vätska, exempelvis kroppsvätska.

25

4. Medel enligt patentkrav 2 k ä n n e t e c k -
n a t a v att lipiden utgöres av en blandning av
förestrad glycerol och fosfolipid.

30 5. Medel enligt patentkrav 4 k ä n n e t e c k -
n a t a v att den förestrade glycerolen utgöres
av di- och triglycerid.

6. Medel enligt patentkrav 4 k ä n n e t e c k -
35 n a t a v att den förestrade glycerolen är en di-
ester.

7. Medel enligt patentkrav 4 k ä n n e t e c k -

n a t a v att den förestrade glycerolen är en triester.

8. Medel enligt patentkrav 2 k ä n n e t e c k -
5 n a t a v att lipiden utgörs av en blandning av fosfolipider.

9. Medel enligt patentkrav 8 k ä n n e t e c k -
10 n a t a v att fosfolipiden är en sfingomyelin.

10. Medel enligt patentkrav 8 k ä n n e t e c k -
n a t a v att fosfolipiden är en fosfatidylkolin.

11. Medel enligt patentkrav 2 k ä n n e t e c k -
15 n a t a v att lipiden är framställd från en växtolja eller äggulä.

12. Medel enligt något av föregående patentkrav
k ä n n e t e c k n a t a v att lipiden utgöres
20 av åtminstone en fosfolipid och vatten eller annan vattenbaserad vätska som bärare.

13. Medel enligt patentkrav 12 k ä n n e t e c k -
n a t a v att lipiden är i lamellär flytande
25 kristallin fas.

14. Medel enligt patentkrav 12 k ä n n e t e c k -
n a t a v att viktsförhållandet mellan lipid och
vatten eller annan vattenbaserad vätska ligger inom
30 storleksområdet 1:2 till 10:1, företrädesvis 3:2 till 4:1.

15. Medel enligt patentkrav 2 k ä n n e t e c k -
n a t a v att biopolymeren innehåller en glykosa-
35 minoglykan, exempelvis hyaluronsyra.

16. Medel enligt patentkrav 15 k ä n n e t e c k -
n a t a v att det utgöres av en friflytande
blandning av natrium-hyaluron och kalciumfosfatgra-

nuler som kan packas och sedan rehydreras i samband med användning.

17. Medel enligt patentkrav 1 k ä n n e t e c k -
5 n a t a v att kalciumfosfatgranulerna har en Ca/P kvot som ligger mellan 1 och 2.

18. Medel enligt patentkrav 17 k ä n n e t e c k -
n a t a v att kalciumfosfaten innehåller hyd-
10 roxyapatit av formen $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

19. Medel enligt patentkrav 17 k ä n n e t e c k -
n a t a v att kalciumfosfaten innehåller dikal-
cium-fosfat-dihydrat, octakalcium-fosfat, trikalci-
15 umfosfat och/eller hydroxyapatit.

20. Medel enligt patentkrav 17 k ä n n e t e c k -
n a t a v att kalciumfosfaten innehåller magnesi-
um-, fluor-, eller karbonatjoner.

20

21. Medel enligt patentkrav 17 k ä n n e t e c k
n a t a v att kalciumfosfatgranulerna har en dia-
meter i storleksordningen 0.05 mm till 5 mm.

22. Medel enligt patentkrav 17 k ä n n e t e c k -
25 n a t a v att kalciumfosfatgranulerna har en po-
rositet på 0-80%.

23. Medel enligt något av föregående patentkrav
30 k ä n n e t e c k n a t a v att viktsförhållandet
mellan kalciumfosfatgranulerna och lipiden ligger
inom storleksområdet 70:15 till 60:40.

24. Medel enligt något av föregående patentkrav
35 k ä n n e t e c k n a t a v att det innehåller
vävnadsfrämjande faktorer och/eller faktorer som
hämmar nedbrytning av vävnad, exempelvis en till-
växtfaktor, såsom BMP och TGF-beta eller delar
därav.

25. Metod enligt patentkrav 3, 16 och 24 k ä n -
n e t e c k n a t a v att den vävnadsfrämjande
faktorn helt eller delvis tillsätts.
- 5 26. Metod för rekonstruktion av ben i kroppen hos
människa eller djur i anslutning till en befintlig
struktur, ett benimplantat eller annan protetisk
konstruktion k ä n n e t e c k n a d a v att en
lätt hanterbar och kontrollerbar beredning av re-
sorberbara kalciumfosfatgranuler och en biologisk
10 organisk bärare av biopolymer eller lipid typ ap-
pliceras på det ställe i kroppen i anslutning till
exempelvis ett benimplantat eller annan protetisk
konstruktion där tillräcklig benvolym saknas, eller
där benets kvalitet är för dålig för att medge en
15 lastbärande funktion.
27. Metod enligt patentkrav 26 k ä n n e t e c k -
n a d a v att beredningen appliceras i en skapad
eller befintlig kavitet eller defekt i benet med
hjälp av en spruta eller planinstrument.
- 20 28. Metod enligt patentkrav 26 k ä n n e t e c k -
n a d a v att beredningen appliceras i en för ett
benimplantat skapad kavitet.
- 25 29. Metod enligt patentkrav 26 k ä n n e t e c k -
n a d a v att beredningen appliceras i en bende-
fekt, exempelvis en angulär defekt i anslutning
till ett redan installerat benimplantat eller en
för ett benimplantat skapad kavitet.
- 30 30. Metod enligt patentkrav 26 k ä n n e t e c k -
n a d a v att beredningen appliceras på benet un-
der sinusslemhinnan i avsikt att öka den vertikala
höjden hos benkristan.

Referenser

1. Smiler D. G., Johnson P. W., Lozada J. L., Misch C., Rosenlicht J. L., Tatum O. H. And Wagner J. R. (1992), Sinus lift grafts and endosseous implants. Treatment of the atrophic posterior maxilla. *Dent Clin North Am*, Jan 1, 36 (1), 151-186.
2. Jarcho M. (1981), Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics. *Clin Orthop and Rel Res*, 157, 259-278.
3. Lemons J. E. (1996), Ceramics: Past, present and future. *Bone* 19 (1) Suppl., 121S-128S.
4. Daculsi G., Bouler J.-M., and LeGeros R. Z. (1997), Adaptive crystal formation in normal and pathological calcifications in synthetic calcium phosphate and related biomaterials. *International Review of Cytology* 172, 129-191.
5. Ricci J. L., Blumenthal N. C., Spivak J. M. and Alexander H., (1992), *J Oral Maxillofac Surg* 50, 969-978.
6. Hürzeler M. B., Quiñones C. R., Morrison E. C., Caffesse R. G., (1995) Treatment of peri-implantitis using guided bone regeneration and bone grafts, alone or in combination, in beagle dogs. Part 1: Clinical findings and histologic observations, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 10, 474-484.
7. Wetzal A. C., Stich H., and Caffesse R. G., (1995), Bone apposition onto oral implants in the sinus area filled with different grafting materials. A histological study in beagle dogs. *Clin Oral Impl Res*, 6, 155-163.
8. Judy K. W. M., (1986) Oral Implantology Case Reports, *The New York State Dental Journal*, 52 (10), 24-26.
9. Wagner J. R., (1989) A clinical and histological case study using resorbable hydroxylapatite.

tite for the repair of osseous defects prior to endosseous implant surgery. *J Oral Implant*, XV, 3, 186-192.

5 10. Corsair A., (1990) A clinical evaluation of resorbable hydroxylapatite for the repair of human intra-osseous defects, *J Oral Implant*, XVI, 2, 125-128.

10 11. Alper G., Bernick S., Yazdi M., and Nimni ME. (1989). Osteogenesis in bone defects in rats; the effects of hydroxyapatite and demineralized bone matrix. *Am J Med Sci*. Dec; 298(6): 371-376.

15 12. Huang J-S., Liu K-M., Chen C-C., Ho K-Y., Wu Y-M., Wang C-C., Cheng Y-M., Ko W-L., Liu C-S., Ho Y-P., Wang Y-P. And Hong K. (1997). Liposomescoated hydroxyapatite and tricalciumphosphate implanted in the mandibular bony defect of miniature swine. *Kaohsiung J Med Sci* 13; 213-228.

20 13. Raggio C. L., Boyan B. D., and Boskey A. L. (1986), In vivo hydroxyapatite formation induced by lipids, *J Bone Miner Res*, Oct; 1(5), 409-415.

25 14. Ashley G. W., Shida M. M., Qiu R., Lahiri M. K., Levisay P. C., Jones R. D., Baker K. A., and Macdonald R. C. (1996), Phosphatidylcholinium compounds: A new class of cationic phospholipids with transfection activity and unusual physical properties. (abstract) *Biophysical J*. 70: A88.

30 15. Barber K., Mala R. R., Lambert M. P., Qiu R., MacDonald R. C. and Klein W. L. (1996), Delivery of membrane-impermeant fluorescent probes into living neural cell populations by lipotransfer. *Neurosci letter*, 207, 17-20.

16. Boyan B. D., Schwartz Z., Swain L. D., and Kahre A. (1989), Role of lipids in calcification of cartilage, *Anat Rec*, 224(2), 211-219.

35 17. Nijweide P.I., Burger E.H., Feyen I.H.M., (1986), Cells of bone; proliferation, differentiation and hormonal regulation. *Physiol. Rev.*, 66:855-886.

18. Pfeilschifter I., Wolf O., Nauman A., Minne H.W., Mundy G.R., Ziegler R., (1990). Chemotactic response of osteoblastlike cells to transforming growth factor beta. *J.Bone Min. Res.* 5:825-830
19. Sampath T.K. and Reddi A.H., (1981). Dissociative extraction and reconstruction of extracellular matrix components involved in local bone differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78, 7599-7603.
20. Saito A., Kato H. And Kuboki Y., (1994). A study of periodontal regenerative therapy using BMP in horizontal bone defects. *Jpn J Periodont.* 36, 810-822.
21. Kuboki Y., Saito T., Murata M., Takita H., Mizuno M., Inoue M., Nagai N. and Pool R. (1995). Two distinct BMP-carriers induce zonal chondrogenesis and membranous ossification, respectively; geometrical factors of matrices for cell-differentiation. *Connect. Tissue. Res.* 32, 219-226..
22. Urist M. R., Behnam K., Kerendi F., Raskin K., Nuygen T. D., Shamie A. N., and Malinin T. I. (1997), Lipids closely associated with bone morphogenetic protein (BMP) ... and induced heterotopic bone formation. With preliminary observations of deficiencies in lipid and osteoinduction in lathyrism in rats, *Connective Tissue Research* 36(1), 9-20.
23. Ebrahimpour A., and Francis M.D. (1995), Bisphosphonate therapy in acute and chronic bone loss: Physical chemical considerations in bisphosphonate related therapies. In: *Bisphosphonate on Bones*. Eds. Bijvoet O:L:M, Fleisch H.A., Canfield R.E. and Russell R.G.G., Elsevier, Amsterdam.
24. Neo M., Kotani S., Fujita Y., Nakamura T., Yamamuro T., Bando Y., Ohtsuki C. och Kobuko T.

(1992) Differences in ceramic-bone interface between surface-active ceramics and resorbable ceramics; a study by scanning and transmission electron microscopy. *J Biomed Mater Res.*, Feb;26(2):255-267.

25. Kitsugi T., Yamamuro T., Nakamura T., and Oka M. (1995). Transmission electron microscopy observations at the interface of bone and four types of calcium phosphate ceramics with different calcium/phosphorus molar ratios. *Biomaterials* Sep;16(14):1101-1107.
26. Wang J-S, Goodman S., Aspenberg P. Bone formation in the presence of phagocytosable hydroxyapatite particles, *Clin. Orthop.* 304, 272-279, 1994.
27. Tsuruga E., Takita H., Itoh H., Wakisaka Y. And Kuboki Y. (1997). Pore size of porous hydroxyapatite as the cell-substratum controls PMP-induced osteogenesis. *J. Biochem.* 121, 317-324.

20

25

30

35

SAMMANDRAG

5

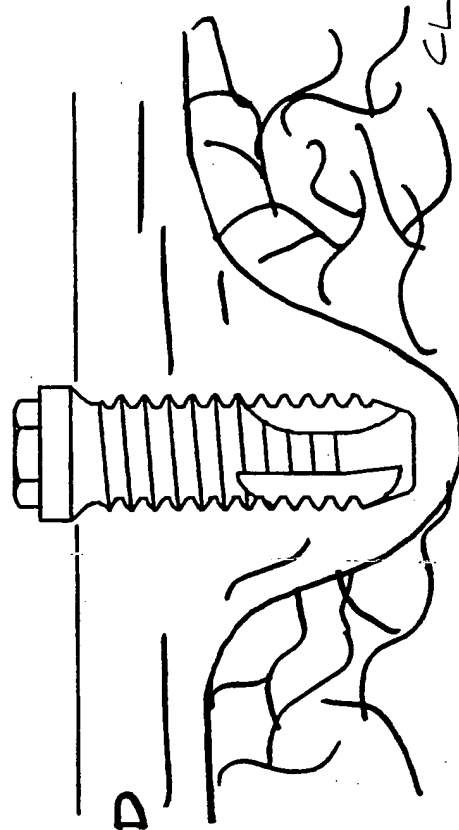
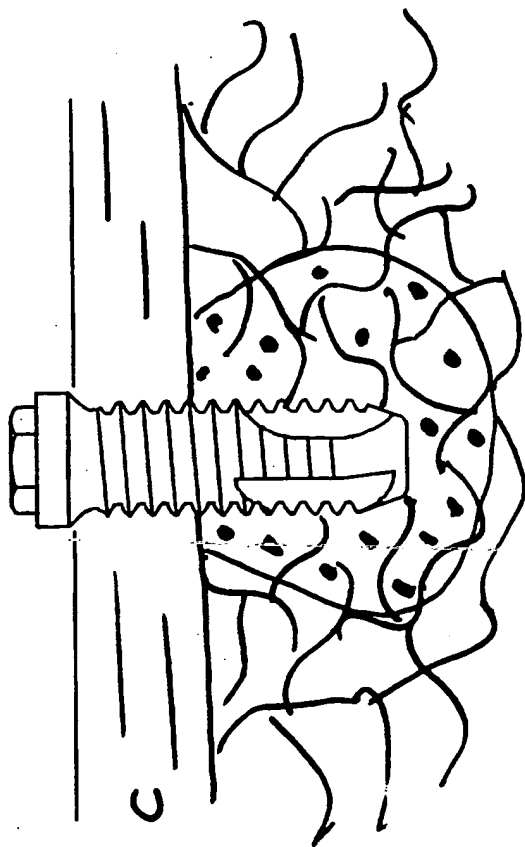
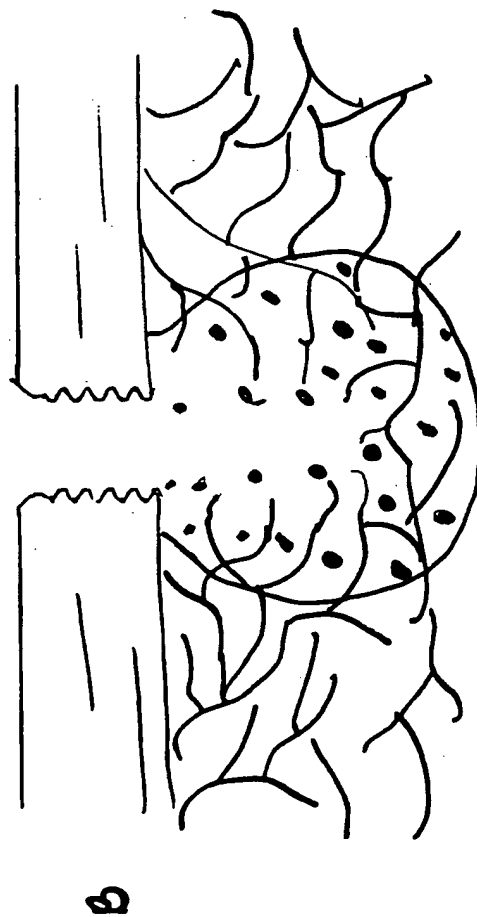
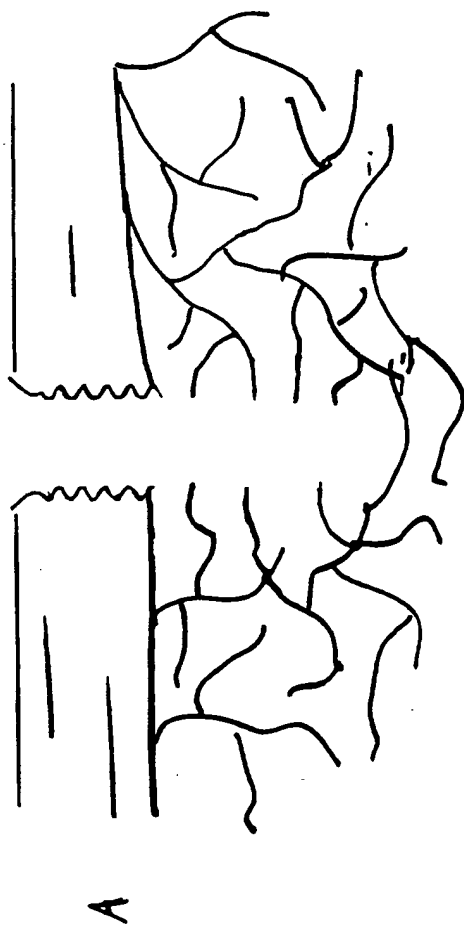
Uppfinningen avser ett medel för benrekonstruktion i kroppen hos människa eller djur i anslutning till en befintlig struktur, ett benimplantat eller annan protetisk konstruktion samt en metod för rekonstruktion av ben. Benrekonstruktionsmedlet utgöres av en lätt hanterbar och kontrollerbar beredning (komposition) av resorberbara kalciumfosfatgranuler och en bärare av biopolymer eller lipid typ. Medlet är avsett att appliceras på det ställe där benet behöver ersättas, förstärkas eller byggas upp, speciellt i anslutning till ett benimplantat eller annan protetisk konstruktion där tillräcklig benvolym saknas, eller där benets kvalitet är för dålig för att medge lastbärande funktion, exempelvis permanent förankring av implantat.

25

30

35

Figur 1.



86-77
CL-98

Figur 2

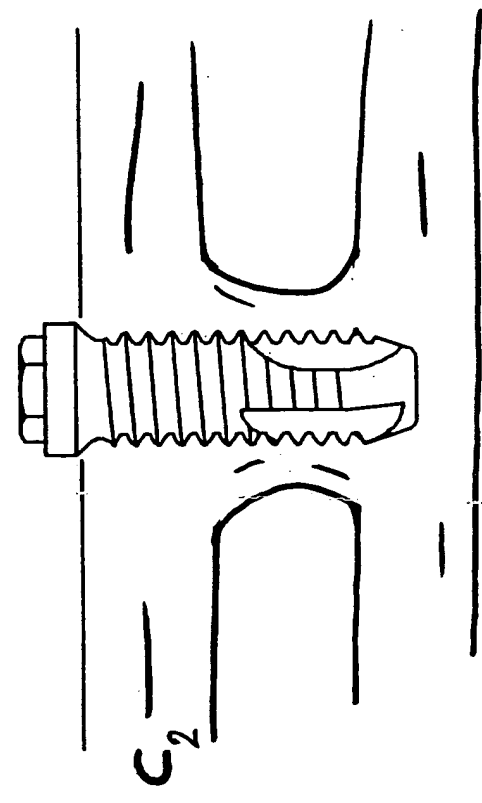
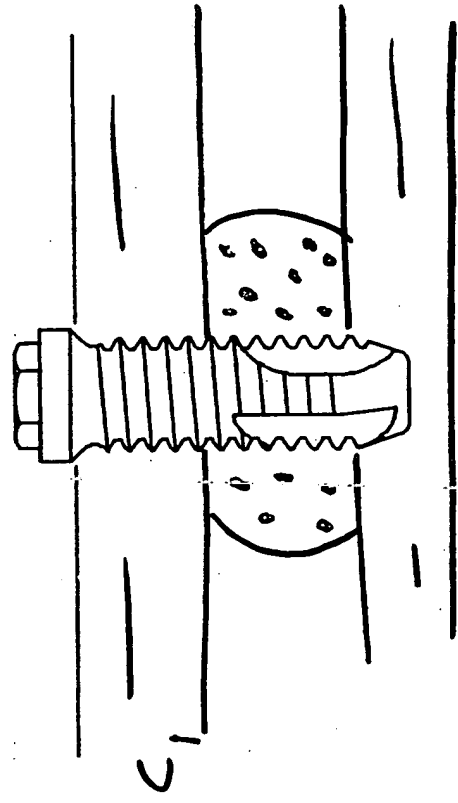
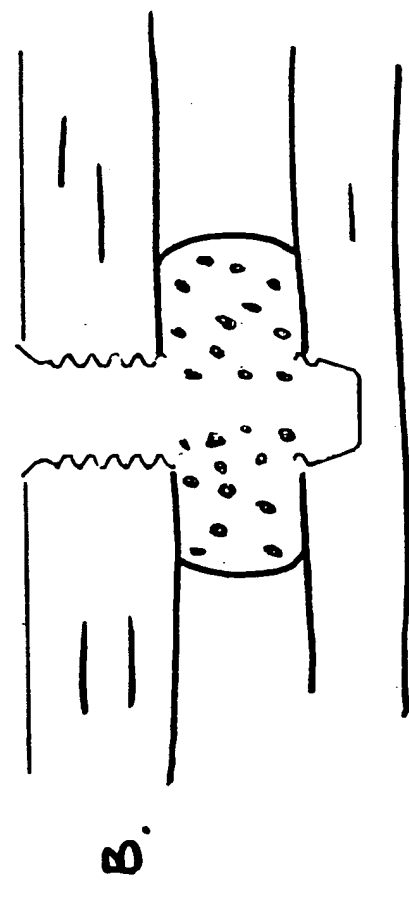
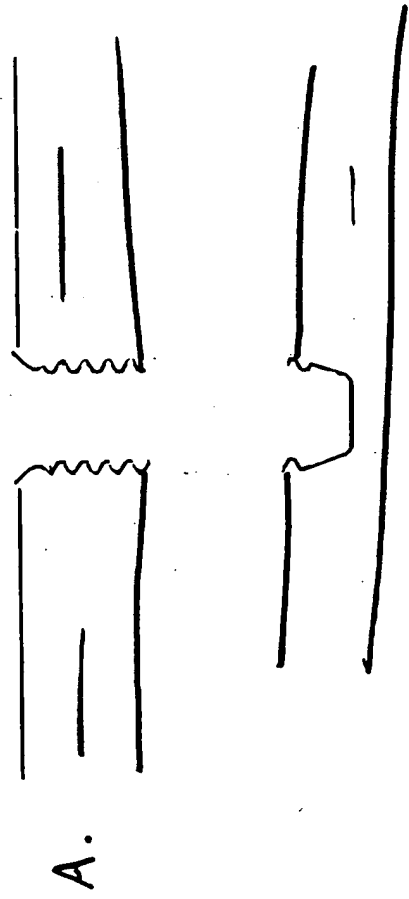
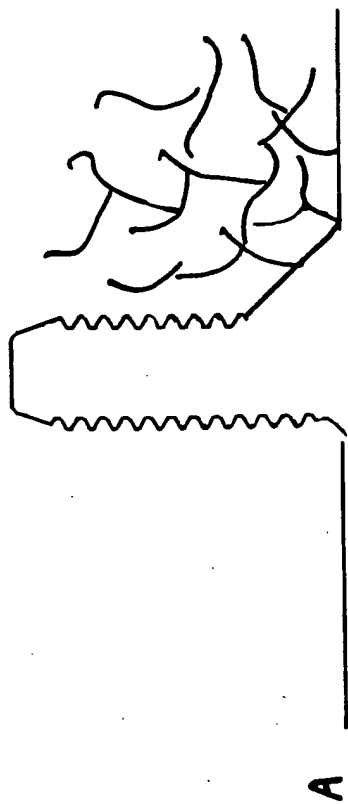
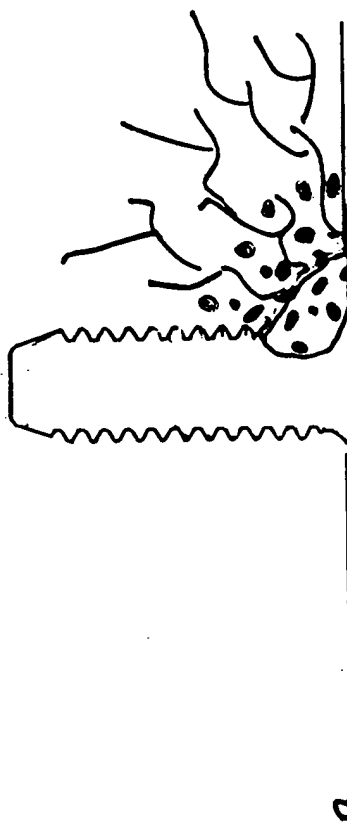
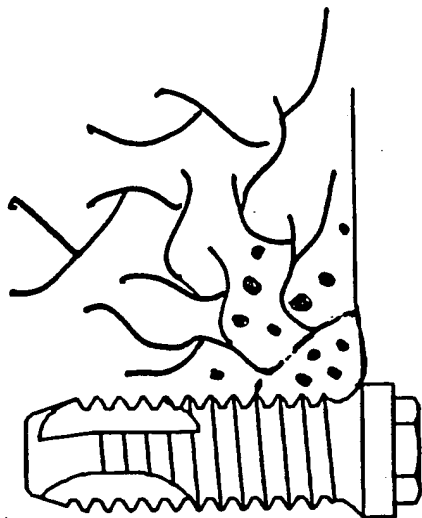


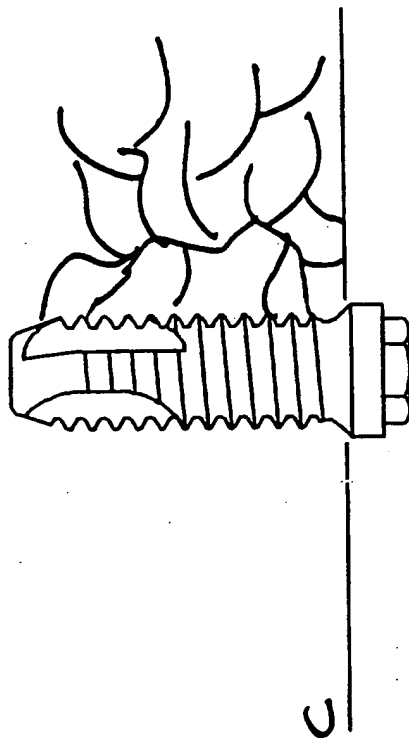
Figure 3



B₂



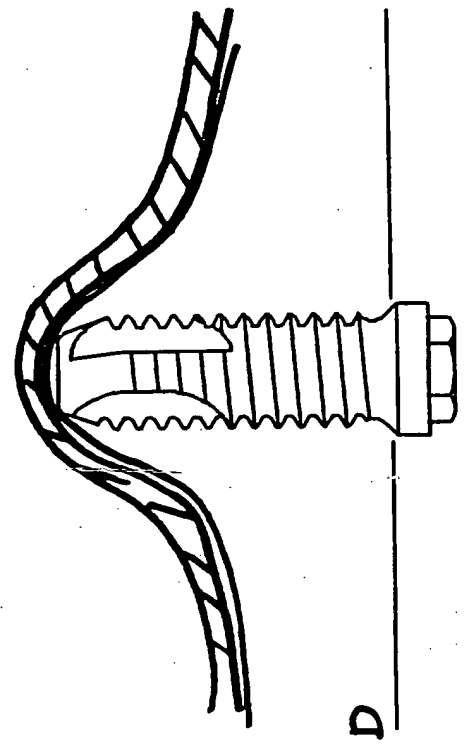
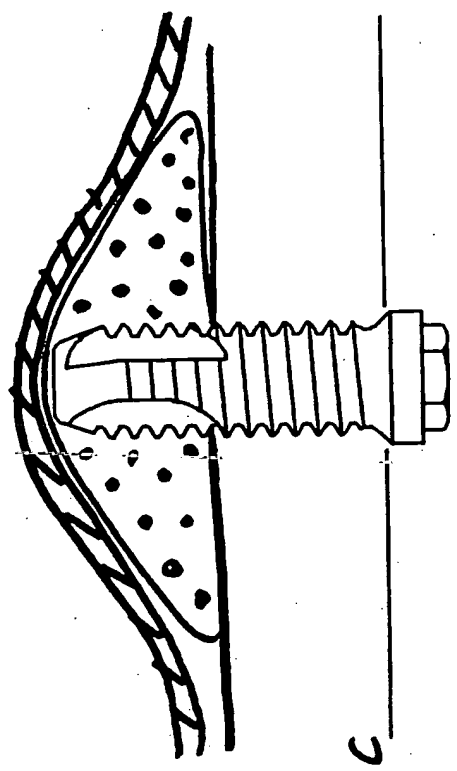
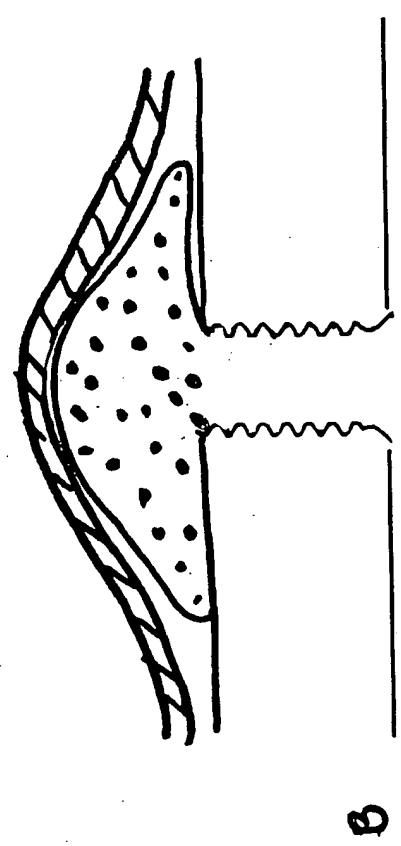
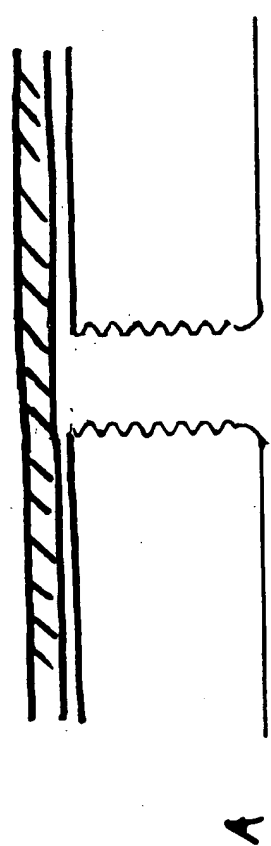
B₁



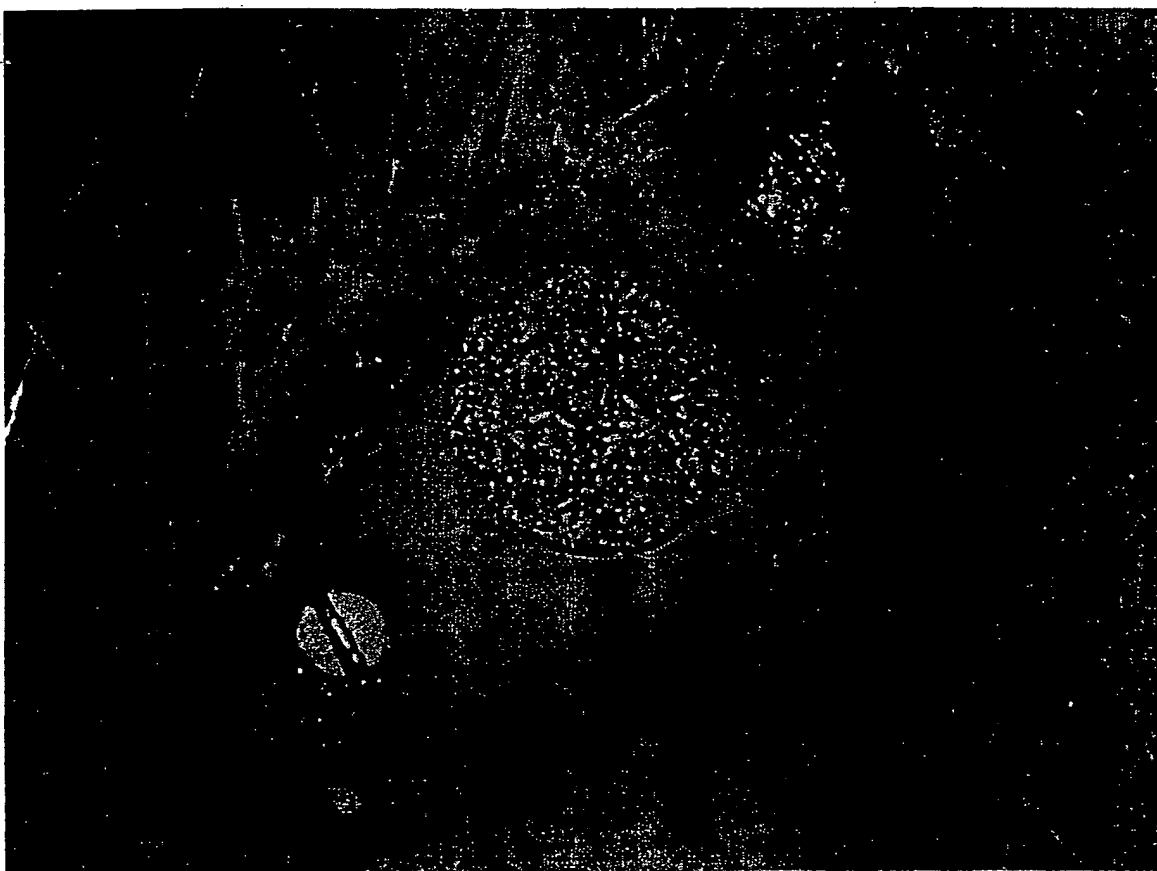
C

CL-48

Figur 4



CL-78



5

Figur

BEST AVAILABLE COPY